

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen: P 32 22 476.1
㉑ Anmeldetag: 15. 6. 82
㉒ Offenlegungstag: 15. 12. 83

DE 32 22 476 A 1

㉓ Anmelder:
Warner-Lambert Co., 07950 Morris Plains, N.J., US

㉔ Vertreter:
Henkel, G., Dr.phil., 8000 München; Pfenning, J.,
Dipl.-Ing., 1000 Berlin; Feiler, L., Dr.rer.nat.; Hänzel,
W., Dipl.-Ing., 8000 München; Meinig, K.,
Dipl.-Phys.; Butenschön, A., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,
Pat.-Anw., 1000 Berlin

㉕ Erfinder:
Pins, Heinrich, Dr., 6930 Eberbach, DE; Schmitz,
Christiane, 7150 Backnang, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉖ **Magensaftresistente Weichgelatine-kapseln und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Beschrieben werden magensaftresistente Weichgelatine-kapseln, deren Wandung aus einer üblichen Gelatinemasse besteht und die in ihrer Wandung Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminsalz hiervon enthalten. Diese Weichgelatine-kapseln überstehen die Magenpassage in einwandfreiem Zustand und geben im Darm ihren Inhalt innerhalb vorgegebener Zeit zuverlässig ab.
(32 22 476)

DE 32 22 476 A 1

DE 32 22 476 A 1

5

PATENTANSPRÜCHE

1. Magensaftresistente Weichgelatine kapseln, deren Wandung aus einer üblichen Gelatinemasse und einem Polymeren in Form der freien Säure oder als Salz besteht, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wandung Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminsatz hiervon enthalten ist.
2. Weichgelatine kapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wandung 5 bis 20 %, vorzugsweise 5 bis 15 %, bezogen auf die getrocknete Wandung, Polymeres in Form der freien Säure oder als Salz enthalten sind.
3. Weichgelatine kapseln nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie oberflächlich mit einem Aldehydvernetzungs mittel, insbesondere mit Glutaraldehyd oder Formaldehyd, oder mit 1-Ethyl-3-[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat, vernetzt sind.
4. Verfahren zur Herstellung magensaftresistenter Weichgelatine kapseln aus üblichen Gelatinemassen mit einem Gehalt an einem Polymeren in Form der freien Säure oder eines Salzes hiervon und oberflächliche Vernetzung der Kapselwandung mit einem Vernetzungs mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man

der Gelatinemasse Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/-Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminsatz hiervon einverleibt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine wäßrige Suspension von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat in Form der freien Säure einverleibt.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine Lösung von Polyvinylacetatphthalat in Form der freien Säure einverleibt.

7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine wäßrige Lösung des Ammoniumsalzes von Polyvinylacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat einverleibt.

8. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine Lösung des Triethanolaminsalzes eines Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymeren einverleibt.

9. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse, bezogen auf die getrocknete Kapselwandung, 5 bis 20 % Polymeres in Form der freien Säure oder als Salz einverleibt.

10. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kapselwandung mit einem Aldehydvernetzungsmittel, insbesondere Glutaraldehyd oder Formaldehyd, oder mit 1-Ethyl-3-[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat, vernetzt.

15.05.62

3222476

3

- 1 11. Verfahren nach Anspruch 10; dadurch gekennzeichnet,
net, daß man die Kapselwandung mit einer 0,1- bis
0,5%igen gegebenenfalls alkoholhaltigen, wäßrigen
Vernetzungsmittellösung vernetzt.

5

10

15

20

25

30

35

Henkel, Kern, Feiler & Mitzel

3222476

Patentanwälte

Registered Representatives
before the
European Patent Office

Mühlstraße 37
D-8000 München 80

Tel.: 089/982085-87
Telex: 0529802 hnk1 d
Telegramme: ellipsoid

CAP/Dr. F/ab

15. Juni 1982

Warner-Lambert Company
Morris Plains, New Jersey, USA

Magensaftresistente Weichgelatine kapseln und
Verfahren zu ihrer Herstellung

1

5

"Magensaftresistente Weichgelatine kapsel
und Verfahren zu ihrer Herstellung"

10 Die Notwendigkeit magensaftresistenter Darreichungs-
formen ist unbestritten. Arzneilich wirksame Substan-
zen können durch das saure Milieu des Magens zerstört
werden; auch besteht die Möglichkeit, daß die Schleim-
häute des Magens durch das Arzneimittel derart gereizt
15 werden, daß dem Patienten dadurch Schmerzen entstehen.
Manche Arzneimittel haben ihren Wirkungsort im
Intestinum wie z.B. Anthelmintica, Antiseptika oder
Enzyme. Es ist Aufgabe der Dosisform, solche Arznei-
stoffe unbeschädigt an den Ort der Bestimmung gelangen
20 zu lassen. Alle diese Gründe rechtfertigen die Her-
stellung sicherer magensaftresistenter Darreichungs-
formen.

25 Für das Gebiet pharmazeutisch verwendeter Gelatine-
kapseln, insbesondere Weichgelatine kapseln, ist seit
langem die Behandlung dieser Kapseln mit Aldehyden,
insbesondere mit Formaldehyd, zur Erzielung von Magen-
saftresistenz bekannt. Diese Verfahren der oberfläch-
lichen Vernetzung der Gelatinehülle zur Unlöslich-
30 machung im sauren pH haben jedoch gravierende Nach-
teile.

35 Der Grad der Vernetzung ist nicht steuerbar, und Ge-
latinen unterschiedlicher Herkunft reagieren in abso-
lut verschiedener Weise. Durch längere Lagerzeit tritt
eine sogenannte "Nachhärtung" oder festere Vernetzung
auf, die dazu führt, daß sich die Kapseln weder im

1 sauren Milieu des Magens noch im alkalischen Milieu
des Darmes in angemessener Zeit lösen. Auf diese Wei-
se kann es vorkommen, daß der applizierte Wirkstoff
überhaupt nicht freigesetzt wird und dadurch seine
5 Wirkung nicht entfalten kann. Die Behandlung von Ge-
latinekapseln nach obigem Verfahren wird deshalb mehr
und mehr verlassen.

Erwähnt sei, daß neuere Arzneibücher, z.B. Pharm. Eur.
10 II, die den Weichgelatinecapseln eine eigene Mono-
graphie widmet, als Testlösung für die Prüfung im
künstlichen Darmsaft eine Flüssigkeit, die auf pH 6,8
eingestellt ist und im Gegensatz zu früheren Test-
lösungen anderer Pharmakopöen kein Pankreatin mehr
15 enthält, vorschlagen. Infolge Fehlens des Enzymes
Pankreatin können sich mit Aldehyden vernetzte Kapseln
in einem solchen künstlichen Darmsaft überhaupt nicht
mehr lösen.

20 Eine andere Möglichkeit, zu magensaftresistenten Kap-
seln zu kommen, besteht in dem sogenannten Lackier-
oder Coating-Verfahren. Polymere, die sich unterhalb
eines pH-Werts von 5 - 5,5 nicht lösen, werden in
organischen Lösungsmitteln gelöst und schichtenweise
25 so lange aufgetragen, bis eine genügende Schichtdicke
erreicht ist, die dem Magensaft mindestens 2 h wider-
steht. Die Lackschicht muß sich nach spätestens 1 h
bei einem pH-Wert von 6,8 gelöst und gleichzeitig
den Kapselinhalt freigegeben haben.

30 Für diesen Zweck geeignete Polymere sind z.B.
Celluloseacetatphthalat (CAP)
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP).

35 Diese Polymere gelangen als Lösungen in Lösungsmitteln,

3.7.

1 wie Alkoholen oder chlorierten Kohlenwasserstoffen
oder Mischungen derselben zusammen mit Weichmachern,
etwa Dibutylphthalat, zum Einsatz.

5 Nachteilig am Einsatz dieser Polymeren ist, daß ein
großer apparativer Aufwand (z.B. Wurster-Apparatur)
erforderlich ist, um die gelösten Polymere aufzubrin-
gen. Durch die verdampfenden organischen Lösungsmittel
10 entsteht eine beachtliche Umweltbelastung, wenn die
Lösungsmittel einfach abgeblasen werden. Zur Vermei-
dung einer solchen Umweltbelastung muß eine teure
Rückgewinnungsanlage installiert werden.

15 Darüber hinaus reduziert die aufgebrachte Polymer-
Lackierung die Elastizität und Flexibilität der Kapsel-
hülle, so daß durch nur geringe Belastung wie z.B.
Hinfallenlassen einer Packung oder längeres Bewegen
der Kapseln in einer Abfüllanlage Risse in der Lackie-
20 rung entstehen. Durch diese Risse kann die Magen-
flüssigkeit schnell an die eigentliche Kapselwand ge-
langen und diese auflösen, so daß keine Magensaft-
resistenz mehr gewährleistet ist. Ferner dringen man-
che Kapselinhaltsstoffe, z.B. Ätherische Öle, all-
25 mählich durch die Kapselhülle bis in die Lackschicht
vor und weichen diese auf. Auch in diesem Fall ist
keine Resistenz gegen Magensäure mehr gegeben.

30 Eine Lackierung von Kapseln hat aus den oben darge-
legten Gründen so beachtliche Nachteile, daß eine Ver-
besserung dringend erforderlich erscheint.

35 Es sind weitere Versuche unternommen worden, zu einer
Verbesserung der magensaftresistenten Eigenschaften
von Gelatinekapseln zu kommen. So geht z.B. aus der
CA-PS 473 656 hervor, daß man die Kapselhülle oder

K. 8.

1 -wandung von Gelatinekapseln mit einem geeigneten
Alkalisalz von CAP versetzen kann. Dieses Produkt ist
jedoch nicht magensaftresistent. Durch nachfolgende
Vernetzung mit Formalin entsteht eine magensaft-
5 resistente Kapsel, die 2 h dem Magensaft widersteht.
Gemäß den Lehren der CA-PS 473 656 lassen sich jedoch
keine Kapseln herstellen, die sich in künstlichem,
gemäß den Forderungen moderner Pharmakopöen pankreatin-
freiem Darmsaft lösen. Auch ist die Viskosität der
10 Gelatine-CAP-Lösung zur Herstellung von Weichgelatine-
kapseln so hoch, daß die Kapselbildung erhebliche
Schwierigkeiten bereitet. Eine technisch durchführbare
Produktion von Kapseln, die magensaftresistent sind
und gleichzeitig den modernen Pharmakopöen entsprechen,
15 ist demnach nicht gegeben.

Ferner hat es sich gezeigt, daß die Verarbeitung von
CAP in der Kapselwandung zur Abspaltung von Essigsäure
führt, was sich in üblem Geruch äußert. Durch Über-
20 säuerung der Kapselhülle kann säureempfindlicher Kapsel-
inhalt geschädigt werden, so daß ein solches Medikament
bei der Lagerung unliebsame Veränderungen erfahren kann.

Kapselhüllen, die neben Gelatine CAP in für Magensaft-
25 resistenz ausreichender Menge enthalten, neigen sehr zur
Versprödung und brechen bei der geringsten Belastung
durch Druck, Stoß oder Bewegung.

Gemäß den US-PS 3 826 666 und 2 491 475 werden der
30 Kapselhülle von Hartgelatinekapseln so viel Polymere
in Form ihrer Alkalisalze einverleibt, daß eine aus-
reichende Magensaftresistenz bei schneller Löslichkeit
im Darmsaft gegeben ist. Zu diesem Zweck können Poly-
mere wie CAP oder HPMCP oder auch Copolymere aus
35 Methacrylsäure und Methacrylsäurealkylester allein oder

1 in Mischung verwendet werden. Dabei liegen die Konzen-
trationen an Polymerem bis zu 80 %, bezogen auf die
getrocknete Hülle.

5 Auf Weichgelatine kapseln angewendet, die eine bis
5fach dickere Kapselwand aufweisen als die gemäß den
genannten Literaturstellen erhaltenen Hartgelatine-
kapseln bedeutet dies wegen des hohen Preises der
Polymeren eine nicht vertretbare Verteuerung der
10 Kapseln, wenn eine solche Wand bis zu 80 % Polymeres
enthalten soll. Es ist zudem bekannt, daß Kapseln
mit größeren Anteilen an Polymerem zur Versprödung
neigen, leicht zerbrechen und damit unbeabsichtigt
ihren Inhalt freigeben. Bei Kapseln mit dickerer
15 Wandung und höheren Anteilen an Polymerem wird wei-
terhin beobachtet, daß die Quellung von Gelatine und
Polymerem bei der Magensaftprüfung so unterschied-
lich ist, daß die Kapselwand allein aufgrund dieser
Tatsache vor Ablauf von 2 h aufreißt und den Kapsel-
20 inhalt freigibt.

Damit scheidet für die speziellen Belange der Weich-
gelatine kapsel die Einarbeitung größerer Mengen an
Polymeren in die Kapselwand ebenfalls aus.

25 Aufgabe der Erfindung ist es, ohne
apparativen Mehraufwand preiswert nicht mit den ge-
schilderten Nachteilen behaftete Weichgelatine-
kapseln, die gleichzeitig den Forderungen moderner
30 Pharmakopöen entsprechen, herzustellen.

Die British Pharmacopoeia 1980 wie auch die European
Pharmacopoeia, Second Edition, 1980, verlangen für
magensaftresistente Kapseln eine 2-stündige Resistenz
35 bei 36 - 38°C im künstlichen Magensaft, der aus
0,1 n HCl besteht. Bei anschließender Prüfung im
künstlichen Darmsaft bei 36 - 38°C müssen die Kapseln

8.10.

1 ihren Inhalt innerhalb einer Stunde freigegeben haben.

Die Testflüssigkeit gemäß Eur. Ph. 2. Ausgabe hat folgende Zusammensetzung:

5 77,3 ml 0,2 M Dinatriumhydrogenphosphat
22,7 ml 0,1 M Zitronensäurelösung.

Die Testflüssigkeit der B.P. 1980 hat die folgende Zusammensetzung:

10 28,80 g Dinatriumhydrogenphosphat
11,45 g Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser zu 1000 ml.

15 Wie man sieht, enthalten die vorgenannten Testlösungen kein Pepsin im künstlichen Magensaft und kein Pankreatin im künstlichen Darmsaft.

20 Da einige Arzneibücher, z.B. die USP XX, jedoch einen künstlichen Magensaft vorschreiben, der Salzsäure und Pepsin enthält, muß man für die in Frage stehende Erfindung davon ausgehen, daß eine Kapsel geschaffen wird, die den Erfordernissen eines künstlichen Magensaftes mit und ohne Pepsin gerecht wird, sich jedoch
25 auch in künstlichem Darmsaft bei pH 6,8 ohne Pankreatin in vorgegebener Zeit löst.

Die Erfindung geht davon aus, Weichgelatine kapseln in herkömmlicher Weise aus Gelatinemassen an sich
30 bekannter Zusammensetzung herzustellen und in die Gelatinehülle zusätzlich Substanzen, die bis zu einem pH von 6 in wäßrigen Medien unlöslich sind, sich oberhalb dieses pH aber sehr schnell lösen, einzuarbeiten. Dabei darf die Gelatine der Kapselwand
35 bis pH 6 ebenfalls nicht gelöst werden, damit der Kapselinhalt im sauren pH-Bereich geschützt bleibt.

7. 11.

1 Die bereits erwähnten Polymeren eignen sich, wie aus-
geführt, zur Lösung dieser Aufgabe nur bedingt. Vor
2 allem ist die einzubringende Menge so erheblich, daß
die Herstellung derartig abgewandelter Kapseln nicht
5 mehr wirtschaftlich ist. Bis zu einem Gehalt von 15 %
Polymerem, berechnet auf die getrocknete Hülle, ist
keine ausreichende Magensaftresistenz erreichbar. Es
wurde jedoch gefunden, daß bei der Verarbeitung der
10 Polymeren in Form ihrer Alkali- oder Ammoniumsalze
selbst bei Gehalten von 5 - 15 %, bezogen auf die ge-
trocknete Hülle, dann Magensaftresistenz erreicht
wird, wenn es gelingt, im sauren Milieu der Prüf-
flüssigkeit die Zeit zu überbrücken, die zur Freisetzung
15 der freien Säure des Polymeren aus dem einge-
setzten Alkali- oder Ammoniumsalz notwendig ist.

Die Umwandlung von Salz in freie Säure läßt sich am
Opakwerden der bis dahin klaren Kapselwand beobachten.
Die Alkali- und Ammoniumsalze der Polymeren werden mit
20 unterschiedlicher Geschwindigkeit in saurem Milieu in
die freien Säuren zurückverwandelt. Als besonders ge-
eignet wegen ihrer schnellen Umwandlung haben sich
Polyvinylacetatphthalate (PVAP) erwiesen. Hierbei
handelt es sich vorzugsweise um einen aus Polyvinyl-
25 acetat mit einem Molekulargewicht von 25 000 - 40 000
hergestellten, partiell veresterten Polyvinylalkohol,
in dem die Hydroxylgruppen teils einseitig mit Phthal-
säure verestert, teils acetyliert sind.

30 Der Phthaloylgehalt bevorzugter PVAPe beträgt 60 - 70 %,
deren Acetylgehalt 1,6 - 6,0 %.

Ein Gehalt der Kapselwand von Weichgelatine kapseln an
PVAP von 10 - 15 % führt zu Kapseln, die nahezu magen-
35 saftresistent sind. Die Öffnungszeiten im künstlichen

8.12.

1 Magensaft liegen zwischen 40 und 70 min. Eine gewisse
Schädigung der Wand im Sinn von Erweichen und Ein-
dellungen wird gleich zu Beginn der Magensaftprüfung
beobachtet.

5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei der
Behandlung PVAP enthaltender Kapseln Vernetzungsmit-
tel, wie z.B. Glutardialdehyd in Konzentrationen, die
üblicherweise zur Ausbildung einer magensaftresisten-
10 ten Gelatine-Kapselwand nicht ausreichen, einen aus-
reichend langen Schutz der Kapselhülle vor dem sauren
Milieu des Magensaftes gewähren, bis sich beim Poly-
meren die Umsetzung des Salzes in die freie Säure voll-
zogen hat.

15 Unter Beachtung dieser Verfahrensweise gelingt es
leicht, in bekannter Weise Weichgelatine kapseln her-
zustellen, die 2 h magensaftresistent sind. In künst-
lichem Darmsaft erfolgt die Auflösung der Kapselwand
20 innerhalb 10 - 20 min, wobei die Polymer-Anteile so
schnell herausgelöst werden, daß die Kapselhülle aus-
einanderbricht und den Kapselinhalt freigibt. Eine
Zugabe von Pankreatin zur Prüf Flüssigkeit ist nicht
mehr erforderlich, womit eine Übereinstimmung mit den
25 vorher zitierten Pharmakopöen gegeben ist.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß das am Bei-
spiel PVAP-enthaltender Weichgelatine kapseln beob-
achtete Phänomen nicht auf diese Substanz beschränkt
30 ist. Auch HPMCP in Form seiner Alkali- oder Ammonium-
salze kann in Mengen von 5 - 15 %, bezogen auf die
getrocknete Kapselhülle, bei nachfolgender Behandlung
der Kapseln mit an sich zu geringen Mengen Vernetzungs-
mittel zu magensaftresistenten Kapseln führen, die
35 sich innerhalb von 5 - 30 min in künstlichem Darmsaft
lösen. Das gleiche gilt für Vinylacetat/Crotonsäure-Co-
polymere, insbesondere solche mit einem Verhältnis
Vinylacetat- zu Crotonsäureeinheiten von 9:1.

8. 13.

1 Bisher war es erforderlich, die Gelatine kapseln durch
Vernetzung einer Härtung zu unterwerfen, um die
gewünschte Magensaftresistenz zu erreichen. Die Ver-
5 netzung erfolgte bisher mit 1,0- bis 1,5%igen Ver-
netzungsmittellösungen. Hierbei erfolgt jedoch oft-
mals eine so starke Vernetzung, daß eine Lösung der
Kapselwandung mit pankreatinfreiem Darmsaft nicht oder
kaum mehr möglich ist. Erfindungsgemäß können nun alle
10 bekannten Vernetzungsmittel in schwächeren Konzentra-
tionen (d.h. in Form bis zu höchstens 1%igen Lösungen)
als bisher notwendig für eine magensaftresistente Ver-
netzung eingesetzt werden. Darüber hinaus eignen sich
als Gelatinevernetzungsmittel auch noch Verbindungen
15 aus der Klasse der Carbodiimide, wie z.B. 1-Ethyl-3-
[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluol-
sulfonat. Die Vernetzung erfolgt erfindungsgemäß mit
gegebenenfalls alkoholhaltigen wäßrigen Lösungen der
Vernetzungsmittel. Andererseits kann das Vernetzungs-
20 mittel aber auch bereits in der Gelatinemasse enthal-
ten sein.

Es ist bekannt, daß die Alkali- bzw. Ammoniumsalze der
Polymere manchmal einen negativen Einfluß auf den
Kapselinhalt in der Weise haben können, daß es durch
25 eine gewisse Alkalisierung zu unerwünschten Reaktionen
kommen kann. So wird z.B. bei Anwesenheit des
Ammoniumsalzes von HPMCP in der Hülle der Eisensalze
enthaltende Inhalt der Kapsel durch Bildung basischer
Eisensalze dunkelgefärbt. Zur Vermeidung dieser uner-
30 wünschten Wechselwirkung kann das Ammoniumsalz des
HPMCP durch das freie, in Wasser und Säuren nicht lös-
liche HPMCP substituiert werden. Überraschenderweise
wurde gefunden, daß sich wäßrige Suspensionen des HPMCP,
ohne in üblicher Weise mit der Gelatinemasse aufge-
35 schmolzen zu werden, der Gelatineschmelze zufügen las-

10. 14.

1 sen. Ebenso überraschend ist, daß die dabei entstehende Gelatinelösung transparent bleibt und zu farblos transparenten Kapseln führt.

5 In geeigneten Lösungsmitteln lösliche Polymere, insbesondere PVAP, in Form der freien Säure können als Lösungen der in üblicher Weise hergestellten Gelatinemasse zugesetzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich Substanzen, die auch als Weichmacher für Gelatine-

10 kapseln einzusetzen sind, z.B. Propylenglykol oder Mischungen solcher Substanzen untereinander.

Es wurde gefunden, daß auf diese Weise hergestellte Kapseln, die 5 - 20 % Polymere, berechnet auf die

15 trockene Hülle, enthalten, bis zu 2 h in künstlichem Magensaft resistent sind. Die Resistenz ist abhängig vom Kapselinhalt und damit von der Reaktion des Inhaltes auf die Kapselwand und auf die Kapselnaht.

20 Die Kapselwandungen der erfindungsgemäßen Weichgelatine-kapseln können übliche Weichmacher, wie Glycerin, Propylenglykol, Sorbit, Sorbit mit Sorbitanen, Mannit, 1,3-Butandiol u.dgl. enthalten. Sie können wahlweise ungefärbt oder mit Farbstoffen und/oder opazifizieren-

25 den Mitteln versetzt sein.

Die erfindungsgemäßen Weichgelatine-kapseln besitzen ein besseres Aussehen als lackierte oder beschichtete Kapseln, sie sind flexibler, neigen nicht zur Ver-

30 sprödung und sind wenig empfindlich gegen Druck und Stoß. Durch mechanische Belastung kommt es zu keiner Rissebildung, die die Magensaftresistenz gefährden könnte. Sie spalten auch keine geruchsbildenden Stoffe wie z.B. Essigsäure ab.

35

17.15.

Diese erfindungsgemäßen Weichgelatine kapseln entsprechen den Anforderungen der modernen Pharmakopöen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

Es wird zunächst eine wäßrig-ammoniakalische Polyvinylacetatphthalat(PVAP)-Lösung folgender Zusammensetzung hergestellt:

	PVAP	35 kg
	Wasser	56 kg
15	Ammoniak (25%ig)	9 kg
		<hr/> 100 kg

1a) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

20	Gelatine	32,6 kg
	Glycerin	7,3 kg
	handelsüblicher Weichmacher auf der Basis eines Stärkehydrolysats	7,0 kg
25	Wasser	14,1 kg

In die geschmolzene Gelatinemasse werden 15,0 kg der 35%igen PVAP-Lösung eingeührt.

1b) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

	Gelatine	32,6 kg
	Glycerin	14,3 kg
	Wasser	14,1 kg

35 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 23,5 kg der 35%igen PVAP-Lösung eingeührt.

12. 16.

1 Aus den so erhaltenen Gelatinemassen werden Weich-
gelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

5 Zu 1a): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit
Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lö-
sung vernetzt, wobei die Konzentration der
Lösung 0,5 % beträgt.

10 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h
resistent. Sie lösen sich innerhalb von 7 -
17 min im künstlichen Darmsaft.

15 Zu 1b): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit
Formaldehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung
vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung
0,28 % beträgt.

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln
2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von
5 - 14 min im künstlichen Darmsaft.

20

Beispiel 2

Es wird zunächst eine wäßrig-ammoniakalische Lösung
von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) fol-
gender Zusammensetzung hergestellt:

25

HPMCP	35 kg
Wasser	58 kg
Ammoniak (25%ig)	7 kg
	<hr/>
	100 kg

30

2a) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung her-
gestellt aus

Gelatine	29,3 kg
Glycerin	9,5 kg
1,2-Propandiol	6,7 kg
Wasser	17,0 kg

35

15.17.

1 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 10,4 kg
der 35%igen HPMCP-Lösung eingerührt.

5 2b) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

6	Gelatine	29,3 kg
	Glycerin	16,2 kg
	Titandioxid	0,47 kg
10	Gelber Farbstoff	0,08 kg
	Wasser	17,0 kg

In die geschmolzene Gelatinemasse werden 22,8 kg
der 35%igen HPMCP-Lösung eingerührt.

15 Aus den so erhaltenen Gelatinemassen werden Weich-
gelatine kapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

20 Zu 2a): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit
Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung
vernetzt, wobei die Konzentration der
Lösung 0,18 % beträgt.

25 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h
resistent. Sie lösen sich innerhalb von
5 - 12 min im künstlichen Darmsaft.

30 Zu 2b): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Form-
aldehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung ver-
netzt, wobei die Konzentration der Lösung
0,3 % beträgt.

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h
resistent. Sie lösen sich innerhalb von
6 - 14 min im künstlichen Darmsaft.

35

14.18

1 Beispiel 3

In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

5	Gelatine	26,9 kg
	Glycerin	14,9 kg
	Wasser	17,6 kg

10 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 10,6 kg einer 30%igen wäßrigen Suspension von HPMCP eingerührt.

Aus der so erhaltenen Gelatinemasse werden Weichgelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

15 Zu 3): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Formaldehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,28% beträgt.

20 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 4 bis 12 min im künstlichen Darmsaft.

Beispiel 4

25 Es wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

Gelatine	29,7 kg
Wasser	31,1 kg

30 5,1 kg PVAP werden in 14,1 kg 1,2-Propylenglykol gelöst. Diese Lösung wird in die geschmolzene Gelatinemasse eingerührt.

Aus der so erhaltenen Gelatinemasse werden Weichgelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

35

15. 19.

1 Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,3 % beträgt.

5 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 7 bis 20 min im künstlichen Darmsaft.

10

15 Beispiel 5

Es wird eine wäßrig-ammoniakalische Lösung eines Copolymeren aus 9 Teilen Vinylacetat und 1 Teil Crotonsäure in folgender Zusammensetzung hergestellt:

20	Copolymeres	20 kg
	Wasser	66 kg
	Ammoniak (25%ig)	14 kg
		<hr/> 100 kg

25 In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

	Gelatine	39,3 kg
	Glycerin	17,3 kg
30	Copolymerenlösung (20%ig)	50,0 kg

Aus der erhaltenen Masse werden nach bekannten Verfahren Weichgelatine-kapseln hergestellt.

35 Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung vernetzt, wobei die

16. 20.

1 Vernetzungsmittelkonzentration 0,2 % beträgt.

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent.
Sie lösen sich innerhalb von 6 bis 20 min in künstli-

5 chem Darmsaft.

Die in den Beispielen angewandten Konzentrationen an
Vernetzungsmitteln sind nicht ausreichend zur Erlangung
einer Magensaftresistenz bei Kapseln ohne den erfindungs-
gemäßen Polymerenzusatz.

10

15

20

25

30

35